MAL' ARIA

19 dicembre 2012

Dr.ssa Manuela Pegoraro
U.O.C. di Microbiologia e Virologia
A.O.U.I. di Verona
manuela.pegoraro@ospedaleuniverona.it

PRINCIPALI PROTOZOI di INTERESSE MEDICO

	PARASSITI	COMMENSALI
Flagellati	*Giardia intestinalis* *Dientamoeba fragilis* *Trichomonas vaginalis* *Leishmania spp* *Tripanosoma spp*	*Chilomastix mesnili* *Enteromonas hominis* *Retortomonas intestinalis* *Trichomonas hominis*
Amebe	*Entamoeba histolytica*	*Entamoeba dispar* *Entamoeba hartmanni* *Entamoeba coli* *Entamoeba polecki* *Endolimax nana* *Iodamoeba buetschlii* *Blastocystis hominis* *Entamoeba moshkovskii*
Sporozoi	*Plasmodium spp* *Toxoplasma gondii* *Cryptosporidium* spp *Isospora belli*	

Plasmodium spp

- parassiti obbligati dixeni;
- gli insetti ematofagi, ospiti definitivi e vettori, trasmettono l'infezione ai vertebrati (ospiti intermedi);
- almeno 120 le specie di plasmodi parassiti di vertebrati (roditori, rettili, uccelli…)
- le specie patogene per l'uomo sono 5; per queste l'ospite definitivo è rappresentato da femmine di varie specie di zanzare del genere *Anopheles*:
  - *Plasmodium falciparum*
  - *Plasmodium vivax*
  - *Plasmodium ovale*
  - *Plasmodium malariae*
  - *Plasmodium knowlesi*

EDITORIAL COMMENTARY

Plasmodium knowlesi: The Fifth Human Malaria Parasite

N. J. White

Department of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand; and Centre for Clinical Vaccinology and Tropical Medicine, Churchill Hospital, Oxford, United Kingdom

CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Oct. 2002, p. 564–594 Vol. 15, No. 4
0893-8512/02/$04.00+0 DOI: 10.1128/CMR.15.4.564–594.2002

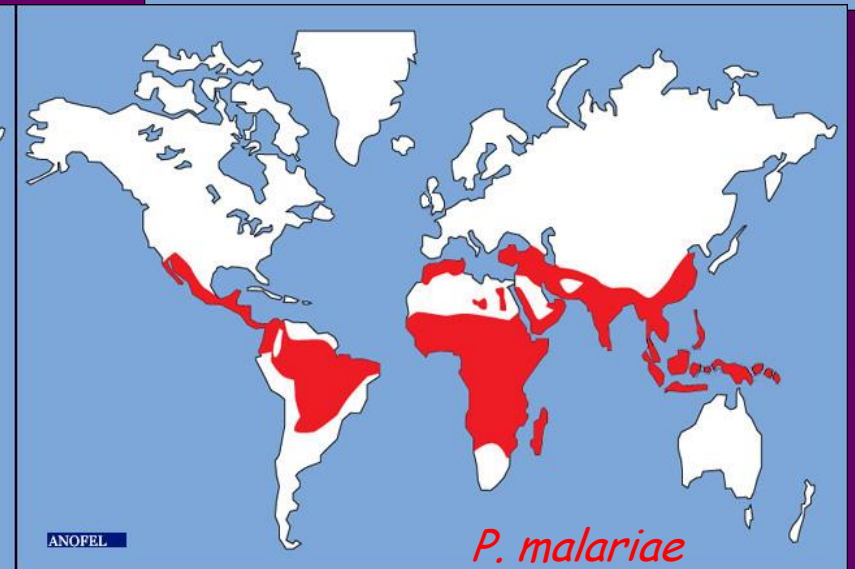
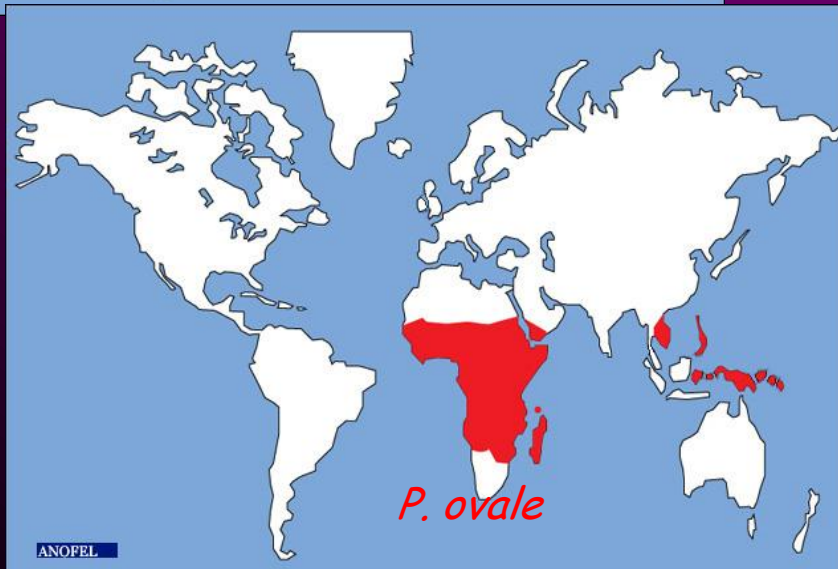
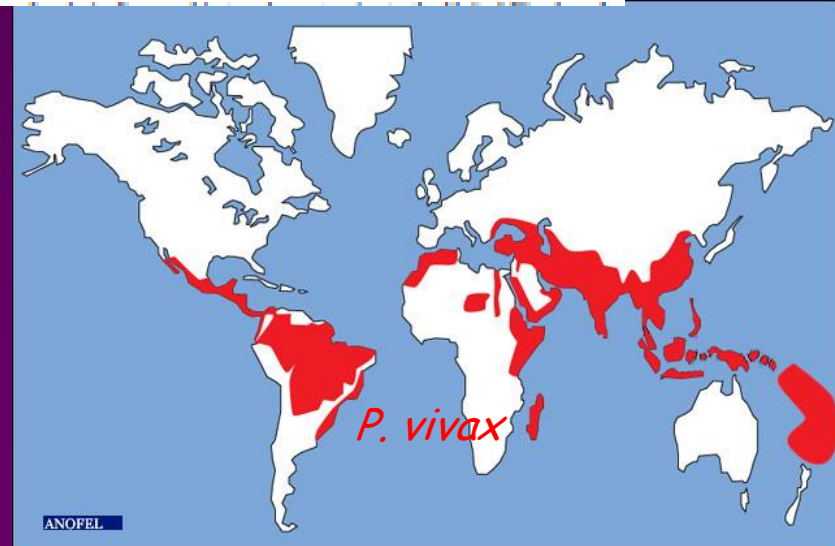
Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malaria

Richard Carter[1]* and Kamini N. Mendis[2]

University of Edinburgh, Division of Biological Sciences, ICAPB, Ashworth Laboratories, Edinburgh EH9 3JT, United Kingdom,[1] and Roll Back Malaria Project, World Health Organization, Geneva 27, Switzerland[2]

FILOGENESI PLASMODI UMANI

TABLE 1. Some representative distributions of the four recognized species of malaria parasites of humans in the world today

Species	Distribution of species (%) in following area (total no. of cases):							
	Sub-Saharan Africa[a]		Asia[a] (all) (863)	South Central Asia[b] and Middle East (14,539,083)	Western Pacific[b] and Southeast Asia (86,461,299)	Western Pacific[c] (Vanuatu) (1,708)	Central America and Caribbean[d] (178,302)	South America[e] (859,480)
	West and Central (858)	East and Southern (297)						
P. falciparum	88.2	78.8	4.2	19.8	51.4	43.0	12.9	29.2
P. vivax	1.2	9.8	95.6	80.2[f]	48.6[f]	56.1	87.1	70.6
P. malariae	2.2	3.0	0.0			0.9	0.0	0.2
P. ovale	8.4	8.4	0.2			0.0	0.0	0.0

EPIDEMIOLOGIA …

- ✓ plasmodio
- ✓ vettore
- ✓ ospite

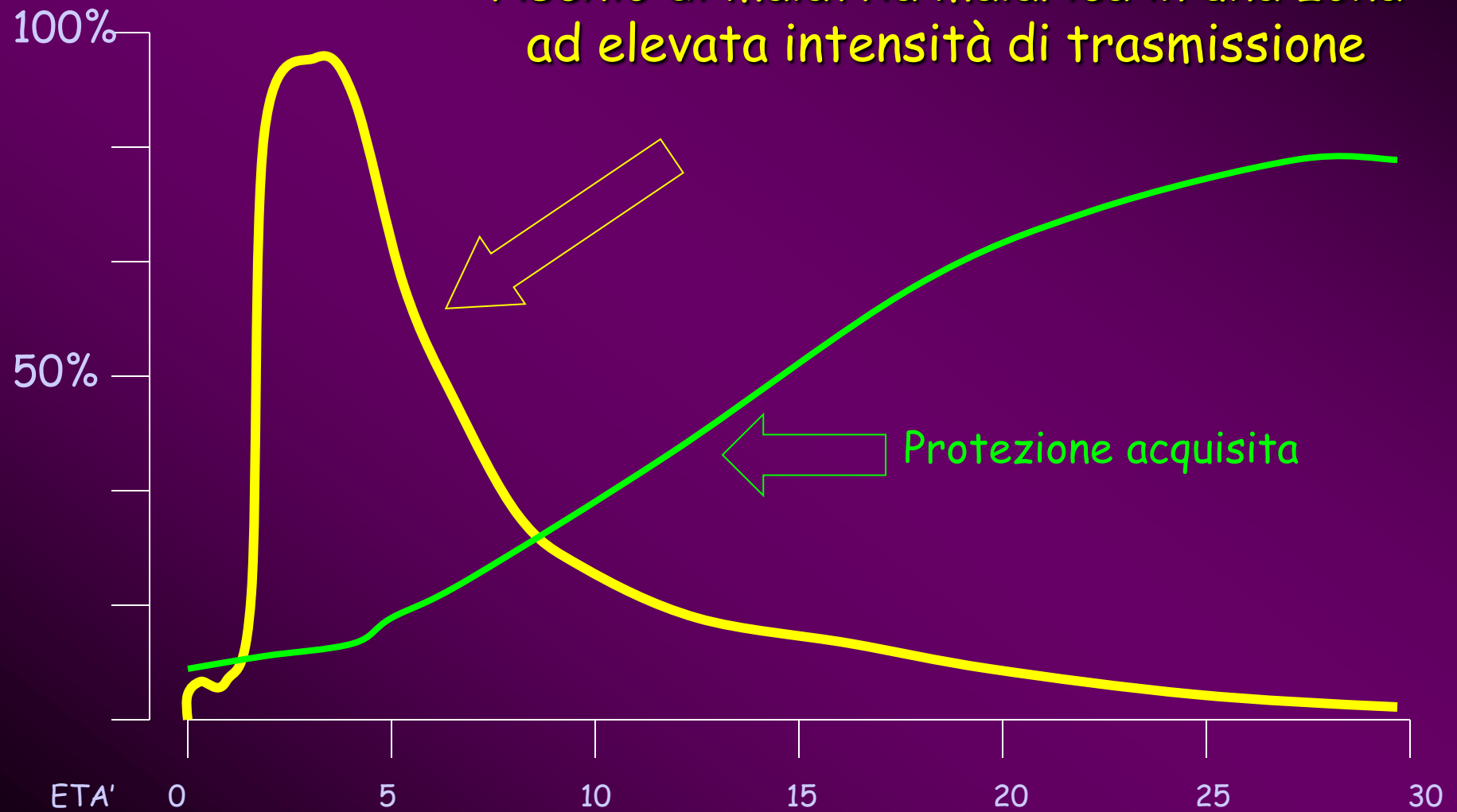
oloendemia (intensità di trasmissione elevata e stabile tutto l'anno; bambini < 5 anni a > rischio);

iperendemia (intensità di trasmissione elevata ma stagionale: copertura immunitaria non è costante);

mesoendemia (intensità di trasmissione instabile: > rischio di epidemie);

ipoendemia (intensità di trasmissione bassa);

- ✓ endemica in 101 paesi : aree tropicali e subtropicali al di sotto dei 2000 m di altitudine;
- ✓ 2,2 miliardi di persone (il 42% dell'umanità) vivono in aree endemiche;
- ✓ 515 milioni casi/anno (dati OMS);
- ✓ 1 milione decessi/anno; (almeno 3 milioni per mortalità "indiretta");
  - 90% in Africa subsahariana
  - bambini < 5 anni

rischio di malattia malarica in una zona ad elevata intensità di trasmissione
100%
50%
Protezione acquisita
ETA'
0
5
10
15
20
25
30

… IN EUROPA

…soprattutto casi importati (490 casi, nel 2008)…tuttavia

RAPID COMMUNICATIONS

Plasmodium vivax malaria in a Romanian traveller returning from Greece, August 2011

S A Florescu[1,2], C P Popescu[1,2,3], P Calistru[1,2], E Ceausu[1,2], M Nica[1,2], A Toderan[1], M Zaharia[1], P Parola (philippe.parola@univmed.fr)[3,4,5]
1. 'Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania
2. 'Dr Victor Babes' Hospital for Infectious and Tropical Diseases, Bucharest, Romania
3. EuroTravNet, European Travel and Tropical Medicine Network, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
4. GeoSentinel, the Global Surveillance Network of the International Society of Travel Medicine (ISTM) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
5. Faculty of Medicine, Aix-Marseille University, Marseille, France

Citation style for this article:
Florescu SA, Popescu CP, Calistru P, Ceausu E, Nica M, Toderan A, Zaharia M, Parola P. Plasmodium vivax malaria in a Romanian traveller returning from Greece, August 2011.
Euro Surveill. 2011;16(35):pii=19954. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19954

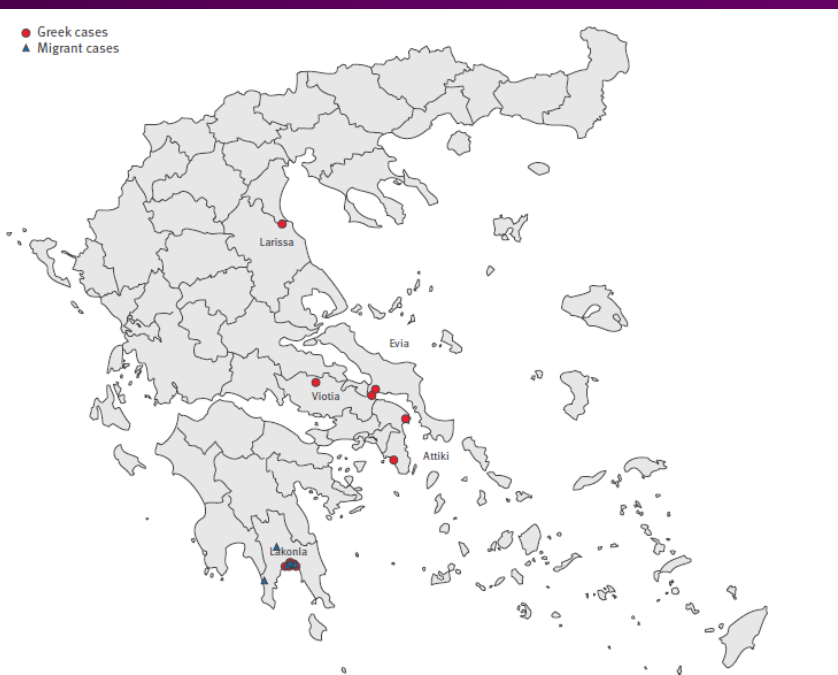
Article published on 1 September 2011

Autochthonous *Plasmodium vivax* malaria in Greece, 2011

K Danis (daniscostas@yahoo.com)[1], A Baka[1], A Lenglet[2], W Van Bortel[2], I Terzaki[1], M Tseroni[1], M Detsis[1], E Papanikolaou[1], A Balaska[1], S Gewehr[3], G Dougas[1], T Sideroglou[1], A Economopoulou[1], N Vakalis[4], S Tsiodras[1], S Bonovas[1], J Kremastinou[1]

1. Hellenic Centre for Disease Control and Prevention, Athens, Greece
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
3. Ecodevelopment S.A., Thessaloniki, Greece
4. National School of Public Health, Athens, Greece

Citation style for this article:
Danis K, Baka A, Lenglet A, Van Bortel W, Terzaki I, Tseroni M, Detsis M, Papanikolaou E, Balaska A, Gewehr S, Dougas G, Sideroglou T, Economopoulou A, Vakalis N, Tsiodras S, Bonovas S, Kremastinou J. Autochthonous Plasmodium vivax malaria in Greece, 2011.
Euro Surveill. 2011;16(42):pii=19993. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19993

Article published on 20 October 2011

sion have occurred. Because of its climate, proximity of human and mosquito populations, and the increased number of migrants from malaria-endemic countries, Greece and possibly other Mediterranean countries might be vulnerable to the re-establishment of endemic malaria [12,13]. However, provided that current healthcare, mosquito control and public health infrastructures remain intact in Greece, the re-establishment of endemic areas for malaria remains unlikely.

"Could malaria reappear in Italy?"

Romi R, Sabatinelli G, Majori G. Emerging Infectious Diseases, 7(6), 2001

potenziale malariogenico : - recettività ;

- infettività;
- vulnerabilità;

in Italia:

- *Anopheles labranchiae* (Toscana, Puglia, Calabria, Sicilia e Sardegna);
- è suscettibile all'infezione da *P.vivax;* sembra resistente ai ceppi africani di *P.falciparum*;
- la percentuale di portatori di gametociti è bassa (0.6-0.7% dei casi di malaria denunciati);

Complessivamente il potenziale malariogenico della penisola italiana è basso ed improbabile la reintroduzione della malattia in Italia. Tuttavia si sottolinea la necessità di un'attenta sorveglianza epidemiologica dato che fattori sociopolitici ed ambientali rendono la situazione italiana dinamica e mutevole!

… IN ITALIA

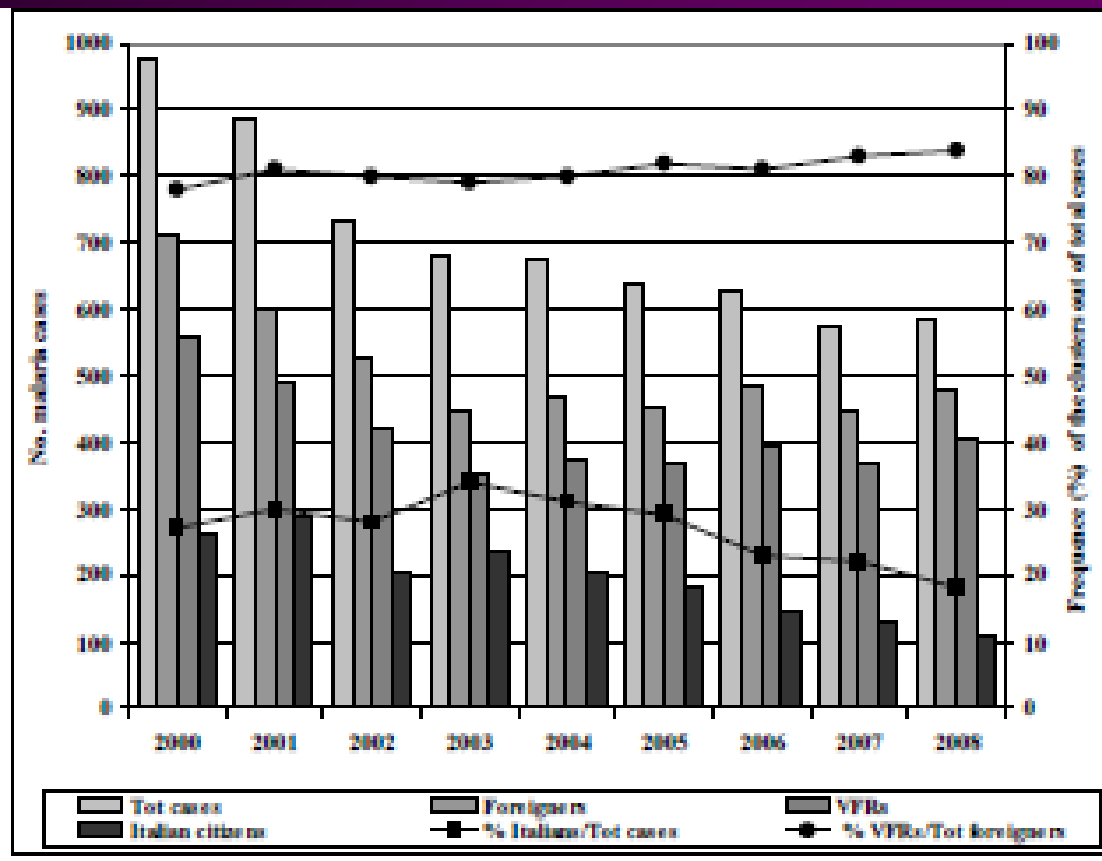
- ✓ non più endemica da circa 40 anni (1970 dichiarazione OMS);

- ✓ è la più comune malattia d'importazione

  - circa 700 casi di malaria/anno in Italia
  - 85% *P. falciparum*
  - 1-4 decessi anno

GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA TROPICALE VOL. 15, N. 1-4, 2010

Malaria surveillance in Italy: the 2000-2008 national pattern of imported cases

R. ROMI[1], D. BOCCOLINI[1], S. D'AMATO[2], C. CENCI[2], M. G. POMPA[2], G. MAJORI[1]

2000 – 2008:

6377 casi (700/anno);
9 autoctoni;

27% italiani; 73% stranieri

… nel Veneto

Casi di malaria in italiani e stranieri in Veneto - Anni 1993-2006.
Italiani
Stranieri
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
83
54
86
88
107
117
111
112
91
111
101
168
79
188
80
148
78
158
55
115
70
103
50
105
54
100
59
110
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006

Human Liver Stages
Liver cell
Infected liver cell
2
A
Exo-erythrocytic Cycle
Mosquito Stages
12 Ruptured oocyst
Release of sporozoites
1
Mosquito takes a blood meal (injects sporozoites)
11 Oocyst
4 Ruptured schizont
3
Schizont
C
Sporogonic Cycle
Human Blood Stages
5
Immature trophozoite (ring stage)
d
10 Ookinete
8
Mosquito takes a blood meal (ingests gametocytes)
B
Erythrocytic Cycle
Macrogametocyte
Mature trophozoite
d
Microgamete entering macrogamete 9
Exflagellated microgametocyte
P. falciparum
6
Ruptured schizont
Schizont
d
7
Gametocytes
d
7
Gametocytes
P. vivax
P. ovale
P. malariae
i = Infective Stage
d = Diagnostic Stage

- replicaz. sessuata (zanzara) ⇢ sporozoiti;

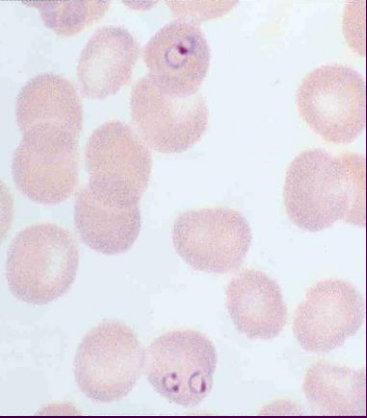
⇣

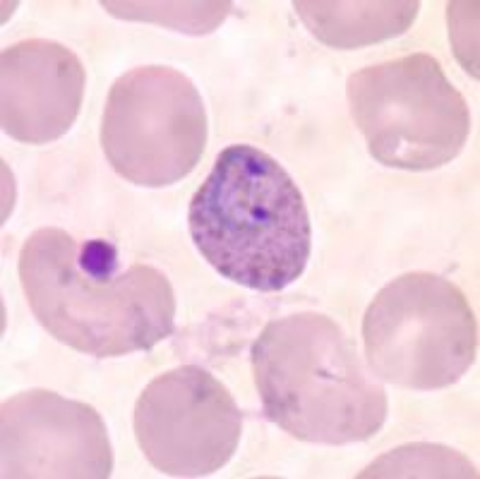
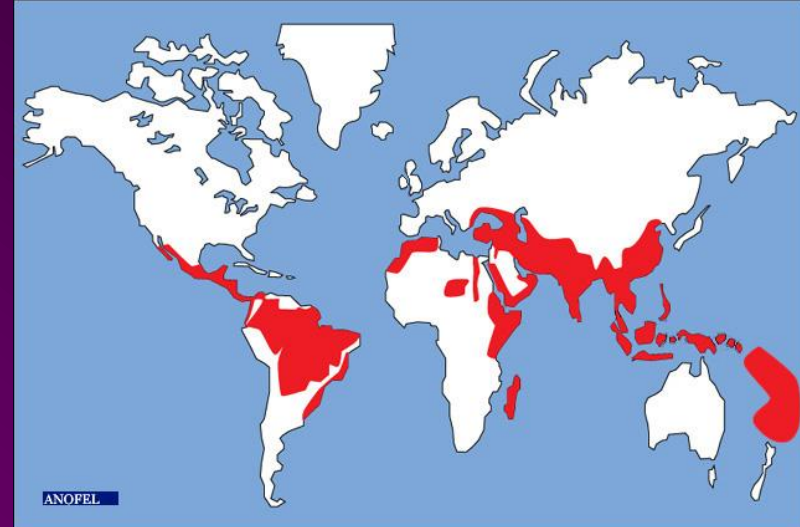
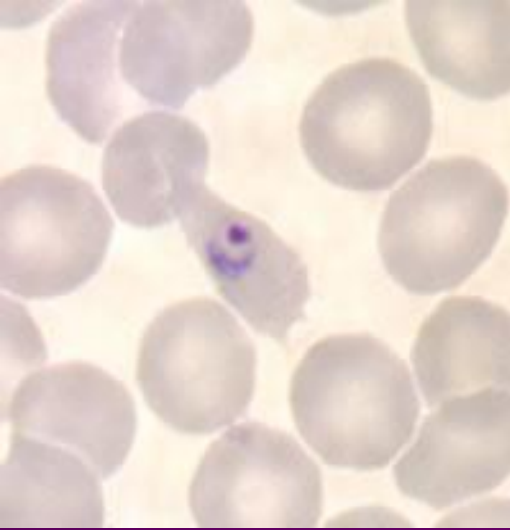
- replicaz. asessuata epatica ⇢ merozoiti;

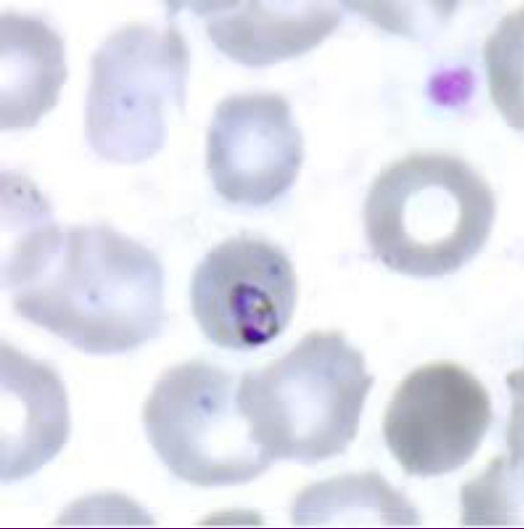
⇣

- cicli di replicazione asessuata eritrocitaria;

⇣

- formazione gametociti;

P. falciparum

- responsabile di oltre la metà dei casi di malaria;
- infetta emazie di qualsiasi età (% di GR infettati può arrivare al 30%); si replica nel microcircolo splancnico e cerebrale;
- agente eziologico della "terzana maligna";
- nei "non immuni" possibile evoluzione in malaria complicata;
- resistenza farmacologica;

P. vivax

- specie a più ampia distribuzione;
- prevalente in America centromeridionale e nel subcontinente indiano;
- responsabile di circa il 40% dei casi di malaria;
- infetta soprattutto emazie giovani e (% GR parassitati al max 2%);
- agente eziologico della “terzana benigna”;
- frequenti le recidive, a distanza anche di anni, per la persistenza di forme epatiche (ipnozoiti);

P. ovale

- responsabile di una bassa percentuale di casi di malaria;
- infetta soprattutto emazie giovani;(bassa parassitemia)
- agente eziologico della "terzana benigna";
- possibili recidive per persistenza di "ipnozoiti";

P. malariae

- responsabile di circa il 5% dei casi di malaria;
- l'infezione è limitata agli eritrociti più anziani;
(bassa parassitemia)
- agente eziologico della "febbre quartana" (periodismo di 72 h);
- possibili ricadute a distanza di molti anni per persistenza asintomatica di forme ematiche;

P. knowlesi

- noto come plasmodio delle scimmie, responsabile di rare infezioni umane fino al 2008;
- microscopicamente sovrapponibile a *P. malariae,* ne differisce per una maggiore gravità clinica;
- diffuso nel sud-est asiatico (penisola malese);

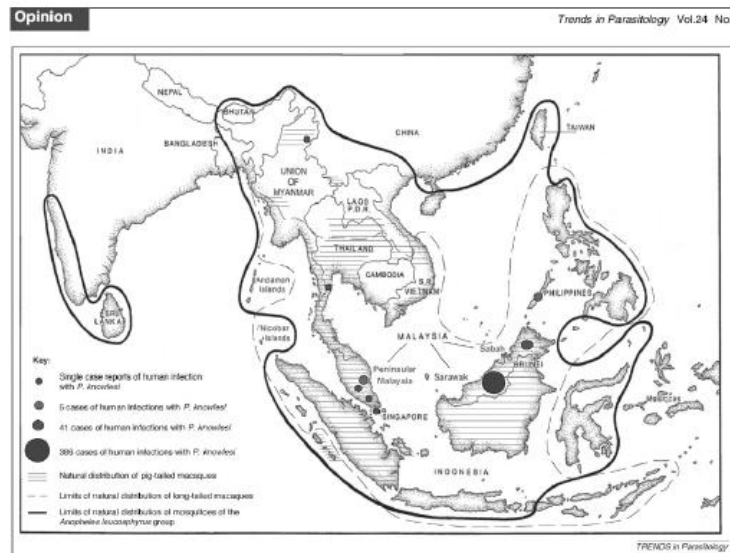
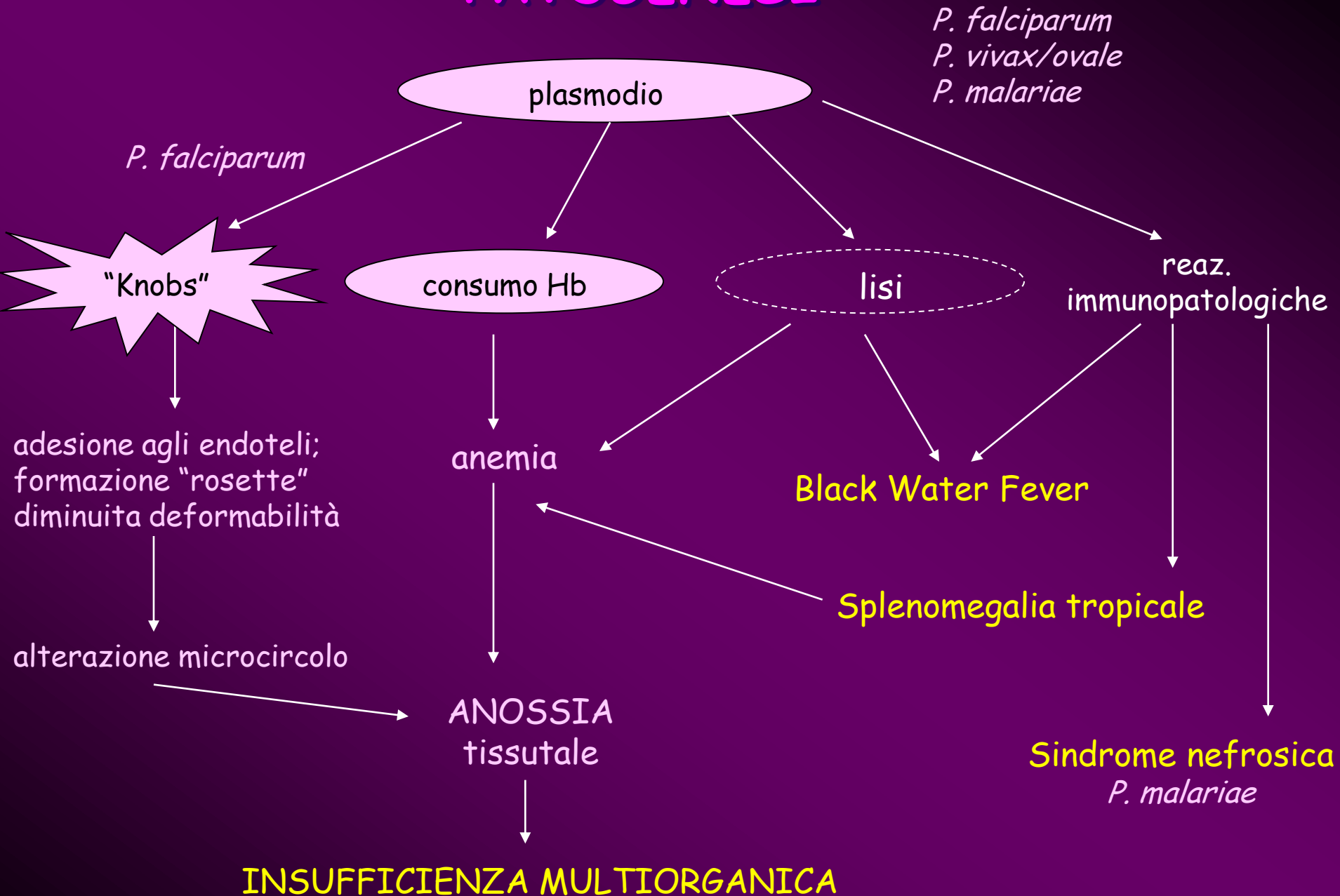



Figure 2. The number and distribution of reported human infections with *P. knowlesi*, the limits of natural distribution of two species of macaques and the limits of natural distribution of mosquitoes of the *An. leucosphyrus* group. All of the human cases of *P. knowlesi* shown were confirmed by sequencing and/or PCR [2,37–41] with the exception of two single cases in Peninsular Malaysia [10,13]. The map and known distribution of the *An. leucosphyrus* group were modified from Ref. [25], and the approximate distribution of long-tailed (*M. fascicularis*) and pig-tailed (*M. nemestrina*) macaques were adapted from Refs [27,28].

PATOGENESI

P. falciparum
P. vivax/ovale
P. malariae
plasmodio
P. falciparum
"Knobs"
consumo Hb
lisi
reaz. immunopatologiche
adesione agli endoteli;
formazione "rosette"
diminuita deformabilità
anemia
Black Water Fever
alterazione microcircolo
Splenomegalia tropicale
ANOSSIA tissutale
Sindrome nefrosica
P. malariae
INSUFFICIENZA MULTIORGANICA

CENNI CLINICI

- ✓ dipende dallo stato immunitario del soggetto;
- ✓ dalla specie di *Plasmodium* ;
- ✓ è aspecifica;

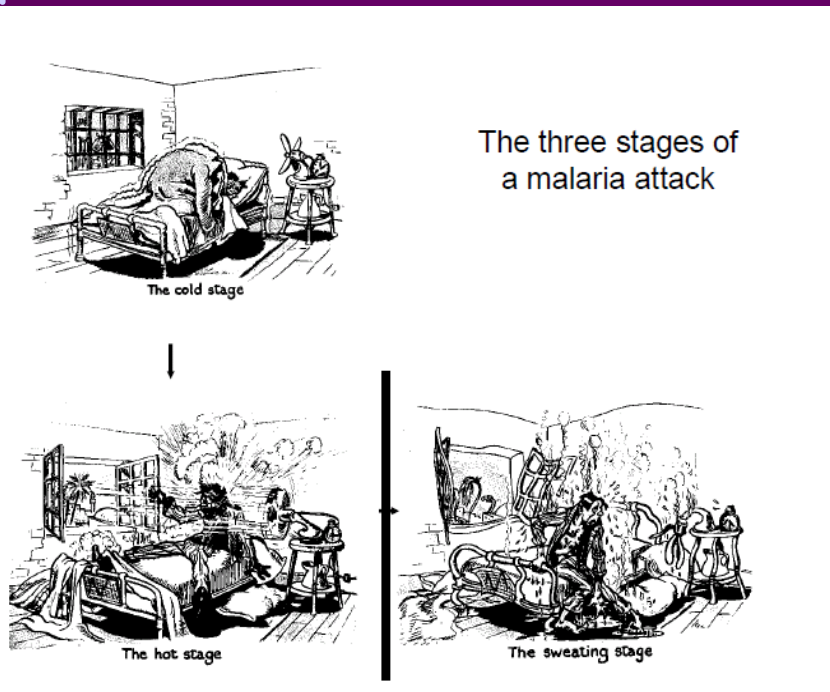
◆ malaria acuta:
- bambini piccoli in aree iper/oloendemiche;
- adulti non immuni;

↓

malaria complicata (*se P. falciparum*)

◆ malaria "dei soggetti semi-immuni";

malaria acuta non complicata

- periodo di incubazione: 10 – 30 *gg;*
- periodo di prima invasione: "flu-like"
- periodo di stato: susseguirsi di "attacchi malarici" con periodismo;

ogni 48 ore (*P. falciparum/vivax/ovale*)

ogni 72 ore (*P. malariae*)

- remissione : progressiva regressione degli accessi febbrili; malattia di norma autolimitante

malaria complicata

- possibile evoluzione di infezioni sostenute da *P. falciparum* in soggetti non immuni;

- comparsa di:
  - stato di coma (m. cerebrale);
  - insufficienza renale;
  - insufficienza respiratoria;
  - ipoglicemia;
  - ipotensione e shock;

malaria nei "semi-immuni"

- infezioni pauci / asintomatiche;
- tuttavia…

  - ✓ splenomegalia tropicale;
  - ✓ Blackwater fever (sindrome emolitica acuta; in pz. sottoposti a trattamenti ripetuti di chinino o derivati);
  - ✓ sindrome nefrosica

DIAGNOSI

La malaria va sospettata in qualsiasi paziente febbrile proveniente da un'area endemica

Data la potenziale letalità delle forme sostenute da *Plasmodium falciparum*, la procedura diagnostica assume carattere di URGENZA

Il metodo diagnostico di riferimento è l'EMOSCOPIA (osservazione microscopica del sangue periferico)

EMOSCOPIA

- quando ?
  - al sospetto clinico, indipendentemente dallo stato febbrile;
  - se la prima emoscopia è negativa, va ripetuta qualche ora dopo un accesso febbrile;
- come ?
  - sangue capillare
  - sangue venoso

EMOSCOPIA: preparati

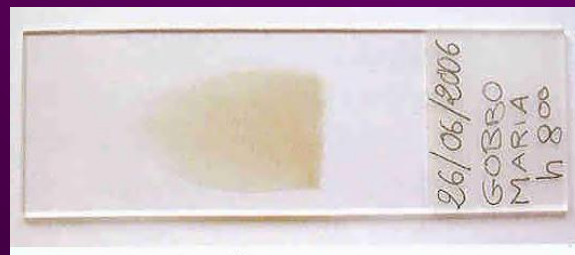
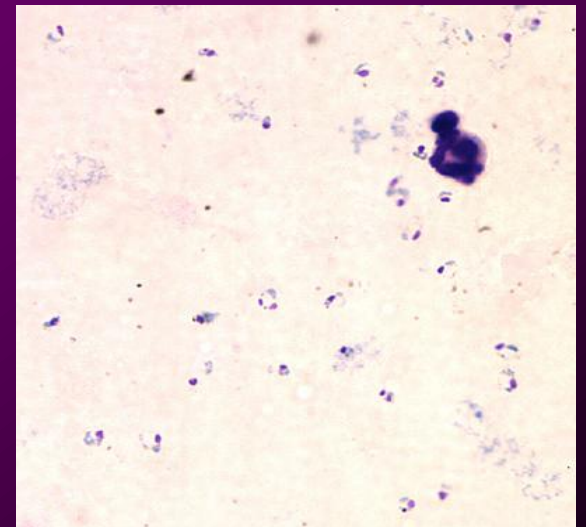
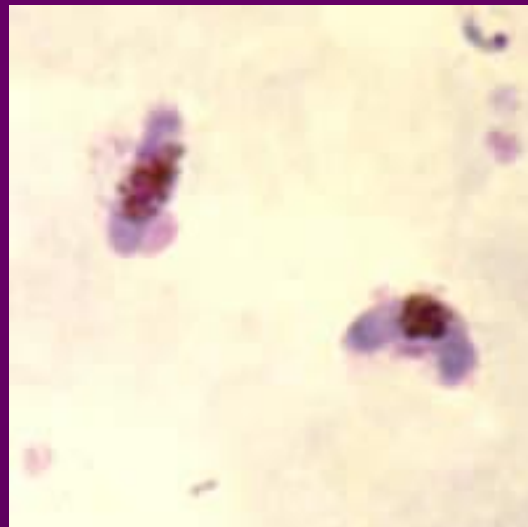
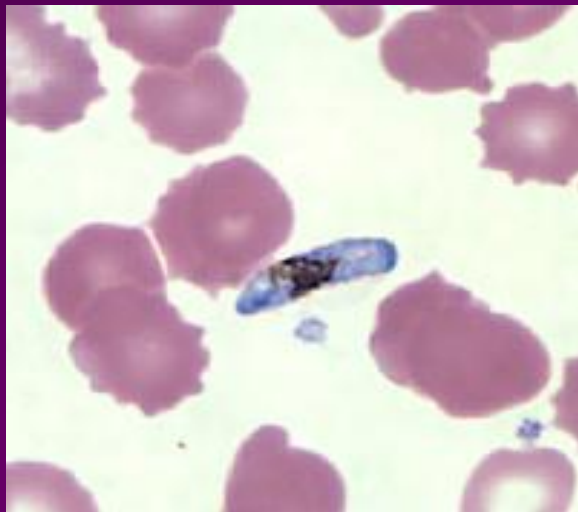
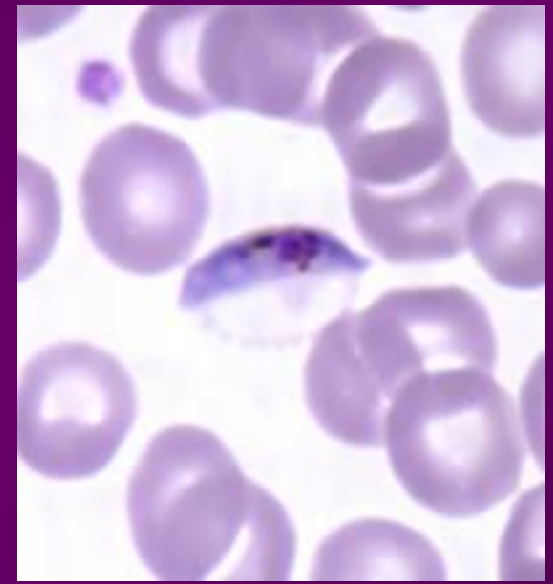
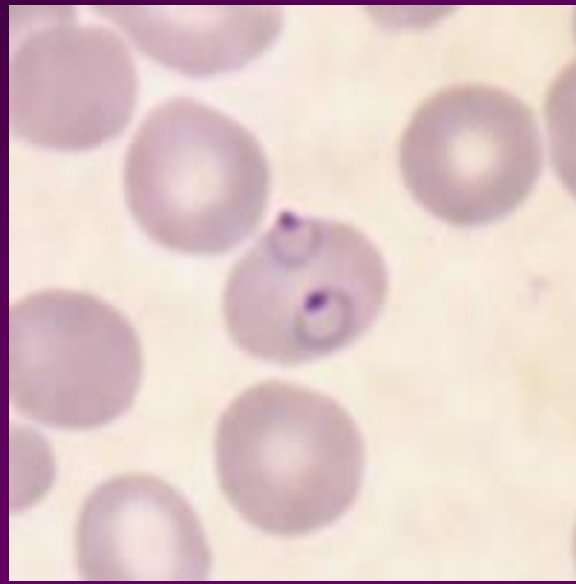
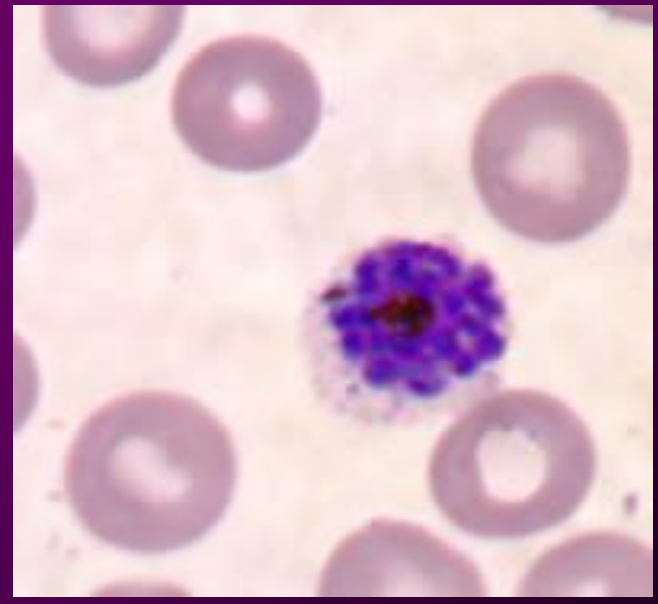
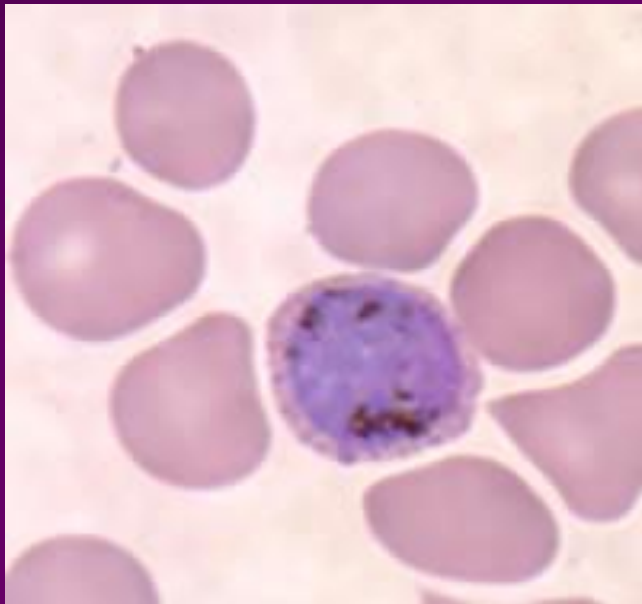
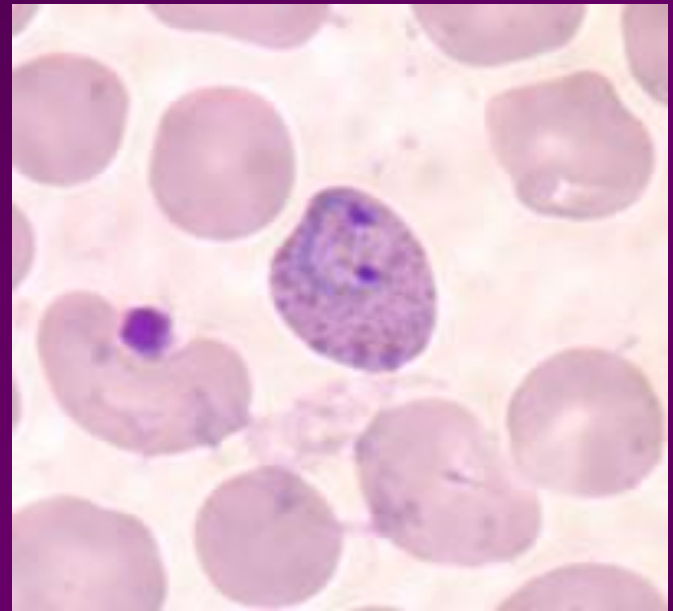
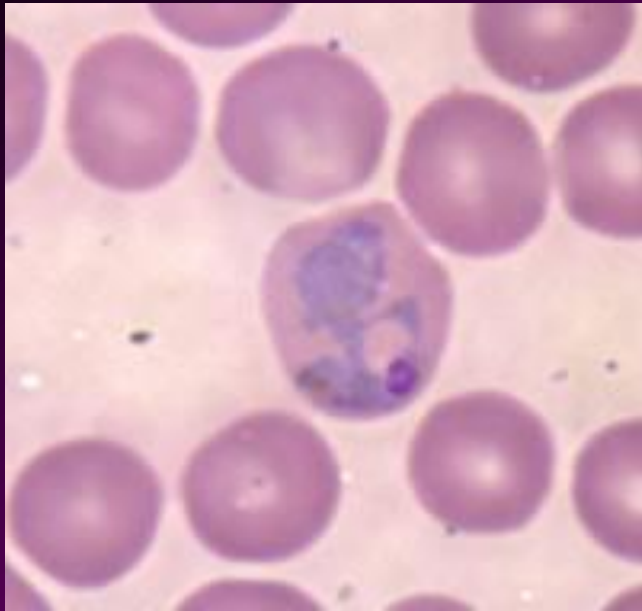
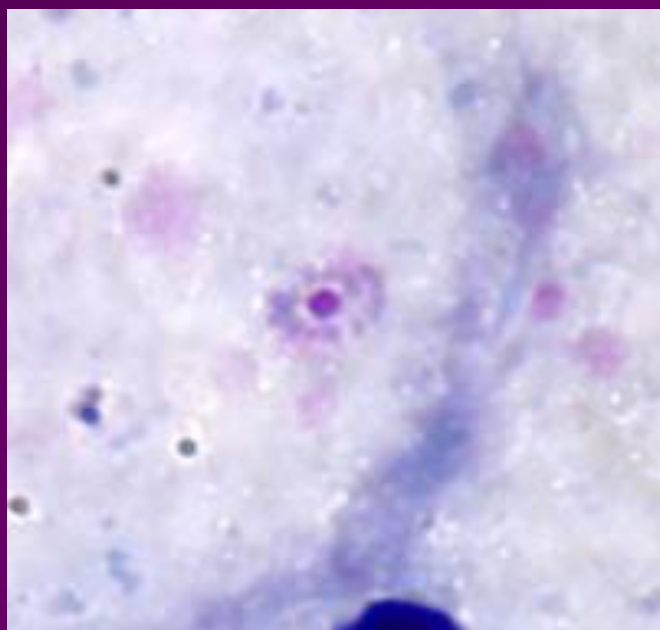
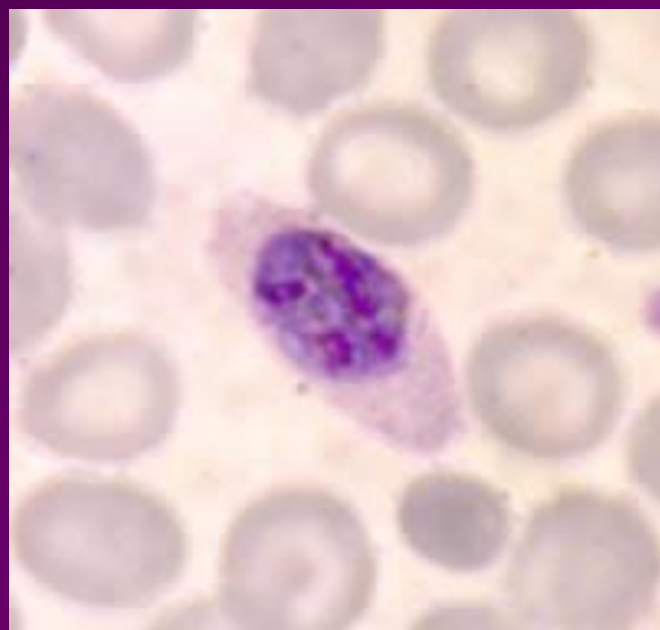
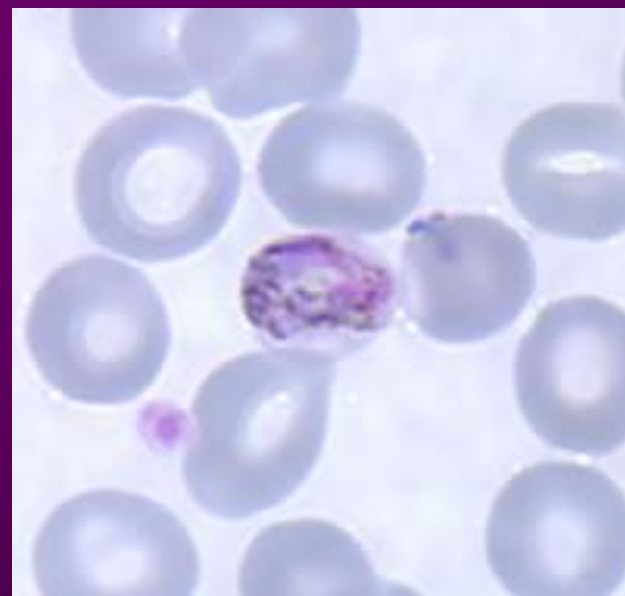
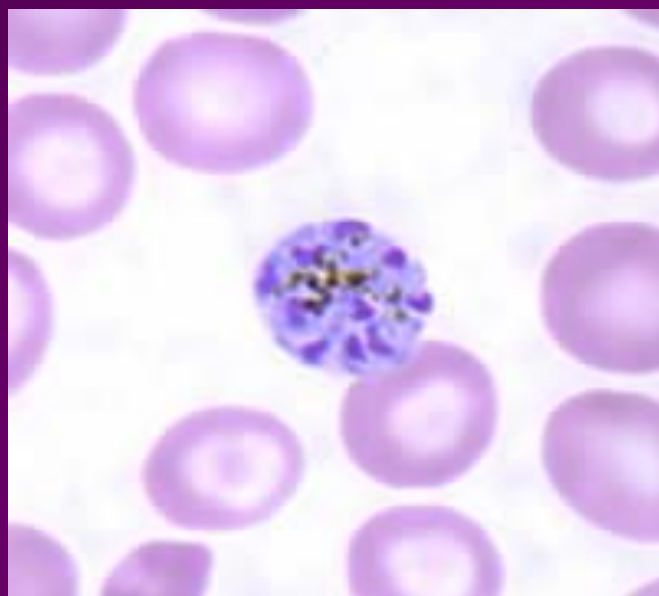
Goccia spessa:

☺ permette l'osservazione di una maggiore quantità di sangue (> sensibilità);

☺ utile per definire positività/negatività;

Striscio sottile:

☺ permette l'identificazione di specie;

☺ permette la valutazione dell'indice di parassitemia;

ALTRI APPROCCI DIAGNOSTICI

QBC (Quantitative Buffy Coat): esame microscopico del sangue, in tubo capillare, marcato con fluorocromi (lettura con microscopio UV) per evidenziare il materiale genetico del plasmodio;

RICERCA ANTIGENI PARASSITARI: rilevazione su sangue periferico di proteine prodotte da *Plasmodium* spp (saggi immunocroma-tografici)

“MALARIA CONTROL”

(“...malaria will remain with us indefinitely...)

✓ Prevenzione della malattia:

- DIAGNOSI
- TRATTAMENTO
- PROFILASSI GRUPPI A RISCHIO

✓ Prevenzione dell’infezione:

- **ITN** (zanzariere impregnate di insetticida)
- **IRS** (insetticidi indoor)
- controllo delle aree di riproduzione
- chemioprofilassi (...viaggiatori)

FARMACI ANTIMALARICI

✓ 4-aminochinolinici (chinino e derivati: clorochina, amodiachina, meflochina): si complessano all'EME impedendone la detossificazione;

✓ antifolici/antifolinici (sulfadoxina/pirimetamina; proguanil): inibiscono DHFR e DHPS (sintesi dei folati); usati in combinazione con altri antimalarici

✓artemisinina e derivati (artesunato, artemeter e diidroartemisinina): aumentano la concentrazione di radicali liberi all'interno degli eritrociti; terapia infezioni da *P. falciparum*

…farmacoresistenza

UTILIZZO DI ASSOCIAZIONI FARMACOLOGICHE

“Qual dolor fora, se de li spedali
Valdichiana tra ‘luglio e ‘l settembre
e Maremma e di Sardinia i mali
fossero in una fossa tutti ‘sembre,
tal era quivi, e tal puzzo n’usciva
qual suo venir de le marcite membre.”

(D. Alighieri, vv 46-51, Canto XXIX – Inferno)

La mia fida “terzana” ed il settembre mio costante nemico congiurarono siffattamente a danno mio che se fossero stati quella un po’ più forte, questo alquanto più lungo, m’avrebbero certamente spacciato.

…

(F. Petrarca, Le Familiari, Lib XII, lett.17)

entrambi morti di malaria, nel litorale adriatico, nel ‘300